

外周血免疫细胞变化与脑血管狭窄的关系研究

李 航¹⁾ 杨冬谊²⁾ 孙瑞敏²⁾ 焦勤书³⁾ 李 鹏⁴⁾ 吴 涛²⁾

1)河南中医药大学,河南 郑州 450000 2)河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450000

3)郑州市中医院,河南 郑州 450000 4)洛阳市中医院,河南 洛阳 471000

通信作者:吴涛

【摘要】 目的 探讨外周血免疫细胞亚群与脑血管狭窄的关系。方法 根据影像学检查结果将入组病例分为无症状组 1 163 例,轻度血管狭窄组 209 例,中度血管狭窄组 71 例和重度血管狭窄组 26 例。收集外周血进行免疫细胞检测,流式分析不同免疫细胞亚群与血管狭窄程度的关系及青中年血管狭窄的危险因素。结果 脑血管狭窄组外周血中 CD3⁺(无症状 vs 狭窄组:67.58±0.32 vs 67.11±0.70)、CD3⁺CD4⁺(无症状 vs 狭窄组:37.48±0.28 vs 35.64±0.51)T 细胞亚群、CD16⁺CD56⁺(无症状 vs 狭窄组:19.17±0.48 vs 17.40±0.52)的 NK 细胞亚群、CD19⁺(无症状 vs 狭窄组:12.29±0.24 vs 10.28±0.36)的 B 细胞亚群比例均明显低于无症状组,CD3⁺CD8⁺(无症状 vs 狭窄组:26.58±0.28 vs 27.81±0.63)T 细胞亚群比例均明显高于无症状组,CD4⁺/CD8⁺(无症状 vs 狭窄组:1.64±0.03 vs 1.55±0.04)比值显著下降($P < 0.05$),呈现外周免疫抑制。青中年血管狭窄组免疫抑制更为明显。结论 血管狭窄水平与外周血中免疫细胞变化密切相关,免疫抑制是预测青中年脑血管狭窄的危险因素及检测指标。

【关键词】 血管狭窄;免疫细胞;危险因素;检测指标;青中年

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 06-0723-06

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题(编号:2018ZY2002)

Study on the relationship between peripheral blood immune cell changes and cerebrovascular stenosis

LI Hang¹⁾, YANG Dongyi²⁾, SUN Ruimin²⁾, JIAO Qinshu³⁾, LI Peng⁴⁾, WU Tao²⁾

1)Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2)The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 3)Zhengzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou 450000, China; 4)Luoyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Luoyang 471000, China

Corresponding author: WU Tao

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between peripheral blood immune cell subsets and cerebrovascular stenosis. **Methods** According to the results of imaging examination, the enrolled cases were divided into the asymptomatic group (1 163 cases), the mild group (209 cases), the moderate group (71 cases) and the severe group (26 cases). Peripheral blood was collected for immune cell detection, and the relationship between different immune cell subsets and degree of vascular stenosis and the risk factors of vascular stenosis in young age group were analyzed by flow cytometry. **Results** The percentages of CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ T cell subsets, CD16⁺CD56⁺ NK cell subsets and CD19⁺ cell subsets in peripheral blood of the cerebrovascular stenosis group were significantly lower than those of the asymptomatic group, and the percentages of CD3⁺CD8⁺ T cell subsets were significantly higher than those of the asymptomatic group ($P < 0.05$), showing peripheral immunosuppression. The immunosup-

DOI: 10.12083/SYSJ.211100

本文引用信息:李航,杨冬谊,孙瑞敏,焦勤书,李鹏,吴涛. 外周血免疫细胞变化与脑血管狭窄的关系研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(6): 723-728. DOI: 10.12083/SYSJ.211100

Reference information: LI Hang, YANG Dongyi, SUN Ruimin, JIAO Qinshu, LI Peng, WU Tao. Study on the relationship between peripheral blood immune cell changes and cerebrovascular stenosis[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(6): 723-728. DOI: 10.12083/SYSJ.211100

pression was more obvious in the young age group with vascular stenosis. **Conclusion** The level of vascular stenosis is closely related to the changes of immune cells in peripheral blood. Prediction of risk factors and detection indexes of cerebrovascular stenosis in young-aged patients by immunosuppression.

【Key words】 Vascular stenosis; Immune cells; Risk factors; Detection index; Young-aged

脑卒中是一种脑血液循环障碍性疾病,多伴脑血管狭窄,具有高发病率、高复发率、高致残致死率,给社会及患者家属带来沉重的负担^[1]。随着社会发展和生活水平的提高,脑卒中发病年轻化、多样化的趋势,已成为最主要的致死疾病^[2]。脑血管狭窄患者的危险因素及检测参考主要为年龄、动脉硬化、动脉炎症、高血压、高血脂、高血糖、家族遗传等^[3]。现代生活中年轻人及女性的工作和生活压力逐日增加,饮食结构、作息时间及情绪心理发生了巨大的改变,青年缺血性脑卒中及女性患者近年来发病率显著上升。青年脑卒中患者是指 ≤ 40 岁的缺血性脑卒中患者,占全部脑卒中发病率的 10%左右。青年脑卒中患者及女性患者的危险因素及预后检测等指标与老年脑卒中患者有很大区别。青年人群及女性等非高危人群的颅内血管狭窄的患者 IgM、IgG、类风湿因子(RF)、抗链球菌溶血素“O”(ASO)、红细胞沉降率、同型半胱氨酸等常用血管狭窄相关指标并无异常^[4-5]。因此,目前传统检测诊断指标已不能满足脑血管狭窄越来越年轻化、多样化的趋势。非高危人群的脑血管狭窄一般呈现重度狭窄,脑缺血症状反复出现,临床实际工作中对这些脑血管病病因及诊断无法解释^[6]。因此,急需寻找脑血管狭窄的新型检测诊断指标。

在血管内壁斑块形成及脑卒中的早期阶段,患者血液中可见淋巴细胞的存在,并在健康人群的血管壁内也明确存在。这些研究结果提示,粥样硬化及脑卒中发生前淋巴细胞等免疫细胞就已在血管及其周围微环境中存在并发挥作用。免疫系统和年龄及性别均有密切的相关性,有研究发现脑卒中患者的血液中免疫因子出现异常表达^[7]。本研究旨在检测脑血管狭窄患者血 T、B 细胞亚群、NK 细胞亚群的表达水平变化及其异常水平与脑血管狭窄程度的相关性,分析非高危人群年轻脑血管狭窄患者免疫细胞亚群的水平变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019-03—2021-02 河南中医药大学第一附属医院 1 469 例首诊脑血管狭窄住院

患者为研究对象,其中男 674 例,女 795 例;年龄 9~88 (56.10 \pm 14.86)岁。根据血管影像学检查,头颈部数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、CT 血管成像(computed tomography angiography, CTA)结果将所有入组病例分为无症状组($n=1\ 163$)、轻度血管狭窄组($n=209$)、中度血管狭窄组($n=71$)和重度血管狭窄组($n=26$)。无症状组被视为对照组,其中男 519 例,女 644 例;年龄 9~88 (54.65 \pm 22.83)岁。脑血管狭窄组性别、年龄等基本信息较对照组无明显差异($P>0.05$)。本课题所涉及研究项目均已通过医院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入标准 符合全国脑血管病会议制定的诊断标准^[8],经头颈 DSA 或 CTA 证实,有新发神经功能缺失或损伤,患者为首次发病,就诊窗口为发病 2 周内。患者或家属对本研究内容及目的知情并自愿签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)脑出血、颅内感染、心血管疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病、血管炎、肿瘤、肝肾肺功能不全患者;(2)有精神类疾病等不能配合研究者;(3)近 3 个月接受过免疫治疗、支架或移植治疗者。

1.4 方法 病例组患者入院后抽取静脉全血 5 mL 置于含有肝素钠的抗凝管内。采用 BD FACS Canto II 流式细胞仪和配套 BD Multitest 6-color TBNK Reagent 对样品进行流式检测。

1.5 观察指标 观察入组病例免疫细胞亚群的表达情况,并进行比值分析。T 细胞亚群观察 CD3⁺细胞群、CD3⁺CD4⁺细胞群及 CD3⁺CD8⁺细胞群;NK 细胞亚群观察 CD16⁺CD56⁺细胞群;B 细胞亚群观察 CD19⁺细胞群。

1.6 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 22.0 分析数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用 t 检验;计数资料用率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑血管狭窄患者外周血中免疫细胞的表达变化 脑血管狭窄组外周血中 CD3⁺CD4⁺的 T 细胞亚

群、CD16⁺CD56⁺的NK细胞亚群、CD19⁺的B细胞亚群比例均明显低于无症状组,CD3⁺CD8⁺的T细胞亚群比例均明显高于无症状组;脑血管狭窄组外周血中CD4⁺/CD8⁺比值较无症状组显著下降($P < 0.05$)。见表1。

2.2 轻度脑血管狭窄患者外周血中免疫细胞的表达变化 轻度脑血管狭窄组外周血中CD3⁺CD4⁺的T细胞亚群、CD16⁺CD56⁺的NK细胞亚群、CD19⁺的B细胞亚群比例均明显低于无症状组,CD3⁺CD8⁺的T细胞亚群比例均明显高于无症状组;脑血管狭窄组外周血中CD4⁺/CD8⁺比值较无症状组显著下降($P < 0.05$)。见

表2。

2.3 中度脑血管狭窄患者外周血中免疫细胞的表达变化 中度脑血管狭窄组外周血中CD3⁺CD4⁺的T细胞亚群、CD16⁺CD56⁺的NK细胞亚群、CD19⁺的B细胞亚群比例均明显低于无症状组,CD3⁺CD8⁺的T细胞亚群比例均明显高于无症状组;脑血管狭窄组外周血中CD4⁺/CD8⁺比值较无症状组显著下降($P < 0.05$)。见表3。

2.4 重度脑血管狭窄患者外周血中免疫细胞的表达变化 重度脑血管狭窄组外周血中CD3⁺CD4⁺的T细胞亚群、CD16⁺CD56⁺的NK细胞亚群、CD19⁺的B细胞

表1 脑血管狭窄组与无症状组外周血中免疫细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of immune cell subsets in peripheral blood between cerebrovascular stenosis group and asymptomatic group ($\bar{x} \pm s$)

指标	无症状组(n=1 163)	狭窄组(n=306)	t值	P值
CD3 ⁺	67.58±0.32	67.11±0.70	0.63	0.26
CD3 ⁺ CD4 ⁺	37.48±0.28	35.64±0.51	2.81	0.02
CD3 ⁺ CD8 ⁺	26.58±0.28	27.81±0.63	1.89	0.03
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.64±0.03	1.55±0.04	1.67	0.04
CD16 ⁺ CD56 ⁺	19.17±0.48	17.40±0.52	1.66	0.04
CD19 ⁺	12.29±0.24	10.28±0.36	3.87	< 0.001

表2 轻度脑血管狭窄组与无症状组外周血中免疫细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of immune cell subsets in peripheral blood between mild cerebrovascular stenosis group and asymptomatic group ($\bar{x} \pm s$)

指标	无症状组(n=1 163)	轻度狭窄组(n=209)	t值	P值
CD3 ⁺	67.58±0.32	67.84±0.87	0.32	0.37
CD3 ⁺ CD4 ⁺	37.48±0.28	35.93±0.62	2.06	0.04
CD3 ⁺ CD8 ⁺	26.57±0.28	28.16±0.73	2.08	0.04
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.64±0.03	1.52±0.04	2.00	0.04
CD16 ⁺ CD56 ⁺	19.17±0.48	16.15±0.57	2.38	0.02
CD19 ⁺	12.29±0.24	10.68±0.61	2.58	0.01

表3 中度脑血管狭窄组与无症状组外周血中免疫细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of immune cell subsets in peripheral blood between moderate cerebrovascular stenosis group and asymptomatic group ($\bar{x} \pm s$)

指标	无症状组(n=1 163)	中度狭窄组(n=71)	t值	P值
CD3 ⁺	67.58±0.32	64.42±1.23	2.11	0.02
CD3 ⁺ CD4 ⁺	37.48±0.28	34.94±1.11	1.87	0.03
CD3 ⁺ CD8 ⁺	26.57±0.28	29.16±1.63	1.95	0.03
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.64±0.03	1.43±0.07	1.84	0.03
CD16 ⁺ CD56 ⁺	19.17±0.48	14.2±0.93	0.93	0.04
CD19 ⁺	12.29±0.24	9.75±0.73	2.22	0.01

亚群比例均明显低于无症状组, CD3⁺CD8⁺的 T 细胞亚群比例均明显高于无症状组; 脑血管狭窄组外周血中 CD4⁺/CD8⁺ 比值较无症状组显著下降 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 青年脑血管狭窄患者外周血中免疫细胞的表达变化 年龄 ≤ 40 岁被定义为青中年患者, 属于非高危人群。青中年脑血管狭窄组外周血中 CD3⁺CD4⁺的 T 细胞亚群、CD16⁺CD56⁺的 NK 细胞亚群、CD19⁺的 B 细胞亚群比例均明显低于无症状组, CD3⁺CD8⁺的 T 细胞亚群比例均明显高于无症状组; 脑血管狭窄组外周血中 CD4⁺/CD8⁺ 比值较无症状组显著下降 ($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

脑血管狭窄会导致脑部供血不足, 引起脑细胞缺氧, 神经功能损伤, 最终导致机体功能、认知或语言障碍^[9-11]。尽早检测出血管狭窄并准确评估狭窄程度并针对性地进行干预治疗是临床延缓和控制脑血管狭窄的重要手段^[12-14]。目前, 脑血管狭窄的诊断及狭窄程度评估主要依靠影像学和心理学的检测方法^[15-17]。尽管影像学检测能够准确的获得血

管狭窄信息, 但影像学检测耗时耗力且常伴有射线辐射。神经心理学根据问卷评分结果对神经功能损伤程度进行评价^[18-20], 该方法虽然具有检测方式简单、无创等优点, 但受主观因素影响太多, 患者文化水平及表达水平等因素也可能影响评分结果, 因此检测结果准确度不高^[21-23]。外周血检测是临床公认的最为便捷准确的检测方法, 具有样品获取简单微创、检测操作快速客观、结果稳定准确等优点。

本研究显示血管狭窄组外周血中 CD3⁺CD4⁺的 T 细胞亚群、CD16⁺CD56⁺的 NK 细胞亚群、CD19⁺的 B 细胞亚群比例较无症状组均明显降低, CD3⁺CD8⁺ T 细胞亚群比例均明显高于无症状组, 提示脑血管狭窄导致 T 细胞免疫功能下降, 外周免疫抑制, 与之前的研究结论一致^[24-26]。CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞是 T 淋巴细胞中功能相反的两个细胞亚群, CD4⁺ T 细胞具有诱导和辅助细胞免疫的功能; CD8⁺ T 细胞发挥抑制细胞免疫的功能。常用 CD4⁺和 CD8⁺的作为评估机体免疫状态的指标, 比值越低表示免疫功能受损越严重, 可作为血管狭窄程度及预后不良的检测指标之一。本研究显示血管狭窄程度越严重 CD4⁺/CD8⁺的比值越低, 与之前的理论相符。

表 4 重度脑血管狭窄组与无症状组外周血中免疫细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of immune cell subsets in peripheral blood between severe cerebrovascular stenosis group and asymptomatic group ($\bar{x} \pm s$)

指标	无症状组 ($n=1163$)	重度狭窄组 ($n=26$)	t 值	P 值
CD3 ⁺	67.58±0.32	61.81±2.84	1.66	0.04
CD3 ⁺ CD4 ⁺	37.48±0.28	33.62±1.78	0.99	0.16
CD3 ⁺ CD8 ⁺	26.57±0.28	31.71±1.72	1.67	0.04
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.64±0.03	1.07±0.04	1.65	0.04
CD16 ⁺ CD56 ⁺	19.17±0.48	8.90±1.16	1.43	0.07
CD19 ⁺	12.29±0.24	7.04±0.93	1.64	0.05

表 5 青年脑血管狭窄组与青年无症状组外周血免疫细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of peripheral blood immune cell subsets between the young cerebrovascular stenosis group and the young asymptomatic group ($\bar{x} \pm s$)

指标	无症状组 ($n=210$)	狭窄组 ($n=16$)	t 值	P 值
CD3 ⁺	68.91±0.57	62.58±1.21	2.27	0.01
CD3 ⁺ CD4 ⁺	39.8±0.51	33.56±1.23	1.82	0.04
CD3 ⁺ CD8 ⁺	26.47±0.48	31.01±0.75	1.74	0.04
CD4/CD8	1.59±0.04	1.22±0.04	1.67	0.04
CD16 ⁺ CD56 ⁺	15.62±0.53	9.73±1.50	1.76	0.04
CD19 ⁺	13.17±0.42	8.68±1.35	1.94	0.03

淋巴细胞分泌多种炎症介质,包括细胞因子和趋化因子,这些因子在脑卒中及血管狭窄的发生发展中起到重要作用,是触发缺血后炎症的关键因素。免疫细胞作用于动脉粥样硬化病变及血管狭窄的整个过程,IL-1 β 及TNF- α 等炎症细胞因子释放,引发细胞凋亡,促进动脉粥样硬化病变进一步发展。炎症效应机制在动脉粥样硬化中发挥重要作用,通过释放细胞因子和炎症细胞导致斑块破裂,血栓形成,最终发生血管狭窄和脑卒中。卒中发生后全脑组织中的IL-1 α 、IL-1 β 、干扰素 γ 、TNF- α 和IL-6浓度升高,并伴有淋巴细胞浸润。在卒中亚急性期,会出现卒中后免疫抑制,表现为外周免疫器官如脾脏的萎缩,淋巴细胞数目和功能受抑制。虽然这可能阻止了脑内炎症的进一步增强,但同时使机体抵抗力下降,造成卒中后对病原体的易感性增强。卒中后感染以肺感染和泌尿系感染最为常见,感染可以直接加重患者的临床症状并增加死亡风险。本研究结果也给脑卒中患者预后监测及并发症预防提供了有力的支持。

脑血管狭窄多发于中老年人,但近年来有发病年轻化的趋势^[27]。相对于老年患者,中青年人群的发病原因及临床表现有不同于高危人群的独特特点,但目前针对青中年人群的研究较少。目前中青年人群血管狭窄的危险因素尚不清晰,有文献推测与免疫低下相关^[28-30]。本研究选取 < 40 岁的青中年人群进行针对性比较,结果发现,中青年血管狭窄组外周血中 CD3⁺CD4⁺的 T 细胞亚群、CD16⁺CD56⁺的 NK 细胞亚群、CD19⁺的 B 细胞亚群比例较无症状组均明显降低,CD3⁺CD8⁺ T 细胞亚群比例均明显高于无症状组,尤其 CD4⁺/CD8⁺ 比值大幅降低,说明青中年血管狭窄患者免疫功能下降。青中年工作生活压力大,作息时间紊乱,饮食习惯不健康等原因导致其免疫功能低下。研究^[31-35]表明 B 细胞在青年局灶性脑损伤患者中的作用较小,与本研究结果相辅相成。脑卒中患者脑脊液中明显观察到免疫球蛋白合成,体液免疫反应被显著激活。此外,免疫球蛋白在缺血损伤区域以外的海马聚集,众所周知海马脑区是学习记忆及认知情绪的主要调控脑区,因此这一过程与脑卒中患者认知功能障碍有密切的关系。这些数据表明外周血免疫成分与脑卒中及其炎症有关。但由于可控和特定的监测方法比较缺乏,因此外周血免疫成分在脑卒中患者全脑炎症的作用相关研究较少。但也有研究表明这些免疫细胞参与了全脑炎

症。在动物脑卒中模型的急性和慢性期,对侧半球均发现骨髓细胞和淋巴细胞,尽管细胞计数较少,但这些细胞在卒中后保持活性 2 周左右。研究发现位于初级损伤的远端丘脑内 T 细胞显著积聚,并在血管狭窄后会继发性神经退行性变,这也可能是非高危人群的脑血管狭窄一般呈现重度狭窄、脑缺血症状反复出现的主要原因^[36-39]。

血管狭窄患者外周血中免疫抑制明显,脑血管狭窄组外周血中 CD3⁺CD4⁺的 T 细胞亚群、CD16⁺CD56⁺的 NK 细胞亚群、CD19⁺的 B 细胞亚群比例显著降低,CD3⁺CD8⁺的 T 细胞亚群比例均明显升高,脑血管狭窄组外周血中 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著下降 ($P < 0.05$),可为临床血管狭窄的评估和预后评价提供参考,尤其是对青中年血管狭窄患者的检测和评估具有一定的参考价值。

4 参考文献

- [1] CONG X F, LIU S B, MA J X, et al. Association between self-rated health status and risk of stroke in Chinese adults: a prospective study[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2021, 42(3):513-519. DOI:10.3760/ema.j.cn112338-20200103-00006.
- [2] NAKANO T, SHIGETA K, OTA T, et al. Efficacy and Safety of Mechanical Thrombectomy for Occlusion of the Second Segment of the Middle Cerebral Artery: Retrospective Analysis of the Tama-Registry of Acute endovascular Thrombectomy (TREAT) [J]. Clin Neuroradiol, 2020, 30 (3) : 481-487. DOI: 10.1007/s00062-019-00810-3.
- [3] 郑叶祥,石智锋,马恒章,等. 颈动脉斑块内新生血管与血压及血压变异的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23 (24):2146-2151. DOI:10.12083/SYSJ.2020.22.013.
- [4] MOREIRA T, MICHEL P, BINAGHI S, et al. Risk factor impact on blood flow velocities and clinical outcomes of stented cervical and intracranial stenoses: preliminary observations[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114 (7) : 922-929. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.02.005.
- [5] LI X, SUN B, WANG L, et al. Association of Type 2 Diabetes Mellitus and Glycemic Control With Intracranial Plaque Characteristics in Patients With Acute Ischemic Stroke[J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 54(2):655-666. DOI:10.1002/jmri.27614.
- [6] FENG M T, ZHANG H J, ZHANG Y X, et al. Stent Angioplasty for Acute Intracranial Atherosclerotic Occlusion After Failed Thrombectomy: A Single-Institution Series of 55 Patients[J]. World Neurosurg, 2019, 130: e444-e448. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.06.112.
- [7] DAI Z, LI R, ZHAO N, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Restenosis After Angioplasty and Stenting for Asymptomatic Carotid Stenosis [J]. Angiology, 2019, 70 (2) : 160-165. DOI:10.1177/0003319718784805.
- [8] ELSAID N, MUSTAFA W, SAIED A. Radiological predictors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: An evidence-based analysis [J]. Neuroradiol J, 2020, 33 (2) : 118-133. DOI:10.1177/1971400919900275.
- [9] ZHANG J, GONG Y, ZHAO Y, et al. Post-stroke medication adherence and persistence rates: a meta-analysis of observational studies

- [J]. *J Neurol*, 2021, 268 (6) : 2090–2098. DOI: 10.1007/s00415-019-09660-y.
- [10] SPENCER K A, BROWN K A. Dysarthria following Stroke [J]. *Semin Speech Lang*, 2018, 39(1) : 15–24. DOI: 10.1055/s-0037-1608852.
- [11] KNIGHT-GREENFIELD A, NARIO J J Q, GUPTA A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach [J]. *Radiol Clin North Am*, 2019, 57(6) : 1093–1108. DOI: 10.1016/j.rcl.2019.07.007.
- [12] YAOAR T, VAHIT D. Prolonged Percutaneous Coronary Interventions are Associated with Increased Serum Neuron-Specific Enolase Levels [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(8) : e78–e79. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.03.193.
- [13] BAGNATO S, ANDRIOLO M, BOCCAGNI C, et al. Reduced Neuron-Specific Enolase Levels in Chronic Severe Traumatic Brain Injury [J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(2) : 423–427. DOI: 10.1089/neu.2019.6449.
- [14] 巴庆华, 崔传举. 红景天苷对脑缺血再灌注大鼠的作用及机制 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(1) : 92–97. DOI: 10.12083/SYSJ.220075.
- [15] 俞志刚, 方邦江, 孙丽华, 等. 缺血性脑血管病患者血小板高反应性与脑梗死分型及预后的关系 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(22) : 1933–1944. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.22.003.
- [16] XI H Y, SI Z H, LI J C, et al. Assessment of cerebral infarction after transient cerebral ischemic attack by ABCD2 score combined with the position of intracranial vascular stenosis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(15) : e15081. DOI: 10.1097/MD.00000000000015081.
- [17] NORTLEY R, KORTE N, IZQUIERDO P, et al. Amyloid β oligomers constrict human capillaries in Alzheimer’s disease via signaling to pericytes [J]. *Science*. 2019, 365(6450) : eaav9518. DOI: 10.1126/science.aav9518.
- [18] BAI C, XU Y, ZHOU D, et al. The comparative analysis of non-thrombotic internal jugular vein stenosis and cerebral venous sinus stenosis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 48(1) : 61–67. DOI: 10.1007/s11239-019-01820-1.
- [19] WANG Z, DING J, CHEN J, et al. Cerebral venous sinus stenosis should not be neglected when cerebral artery stenosis is confirmed: a case report [J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(12) : 1237–1242. DOI: 10.1080/00207454.2020.1782901.
- [20] SUBRAMANIAN P S, HAQ A. Cerebral venous sinus thrombosis and stenosis in pseudotumor cerebri syndrome [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2014, 54(1) : 61–71. DOI: 10.1097/HO.0000000000000005.
- [21] ENGRAND N, MAZIGHI M. Transcranial Doppler for middle cerebral artery stenosis assessment: how to grasp the tool? [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 185 : 105461. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105461.
- [22] ASADOVA V, GUL Z, BUYUKUYSAL R L, et al. Assessment of neuron-specific enolase, S100B and malondialdehyde levels in serum and vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(1) : 227–234. DOI: 10.1007/s10792-019-01175-9.
- [23] PANOVA I, DOMBAYAN S. OC69 Peculiarities of neuron-specific enolase changes in children with helicobacter pylori-associated chronic gastroenteritis [J]. *Arch Dis Childhood*, 2019, 104(Suppl 3) : A29. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.66.
- [24] ZHANG Y, YANG P, WANG J. Peripheral Blood Platelet to Lymphocyte Ratio as Potential Diagnostic and Prognostic Markers of Acute Cerebral Infarction and its Clinical Significance [J]. *Clin Lab*, 2019, 65(4). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.180912.
- [25] XIAO J, QIU Q W, QIN C, et al. Dynamic changes of peripheral blood lymphocyte subsets in acute ischemic stroke and prognostic value [J]. *Brain Behav*, 2021, 11(1) : e01919. DOI: 10.1002/brb3.1919.
- [26] JACKSON L, LI W, ABDUL Y, et al. Diabetic Stroke Promotes a Sexually Dimorphic Expansion of T Cells [J]. *Neuromolecular Med*, 2019, 21(4) : 445–453. DOI: 10.1007/s12017-019-08554-6.
- [27] MCKENNA M C, FANNING N, CRONIN S. Focal Cerebral Arteriopathy in Young Adult Patients With Stroke [J]. *Stroke*, 2020, 51(5) : 1596–1599. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028343.
- [28] QIN W, XIE W, XIA M, et al. Intracranial High-Grade Stenosis and Hyperhomocysteinemia Presenting as Cortical Subarachnoid Hemorrhage Concomitant with Acute Ischemic Stroke in a Young Man [J]. *Am J Case Rep*, 2020, 21 : e920606. DOI: 10.12659/AJCR.920606.
- [29] XU W, ZHANG X, CHEN H, et al. Prevalence and outcome of young stroke patients with middle cerebral artery stenosis [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1) : 99. DOI: 10.1186/s12883-021-02125-8.
- [30] HURFORD R, WOLTERS FJ, LI L, et al. Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5) : 413–421. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30079-X.
- [31] ZHOU H, HUANG C, LIU R, et al. Lack of association between serum homocysteine level and middle cerebral artery stenosis [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(8) : e01297. DOI: 10.1002/brb3.1297.
- [32] MURALLIDHARAN J S, PAYNE S J. Thrombus growth modelling and stenosis prediction in the cerebral microvasculature [J]. *J Theor Biol*, 2019, 478 : 1–13. DOI: 10.1016/j.jtbi.2019.06.013.
- [33] ALQADI M, BRUNOZZI D, LINNINGER A, et al. Cerebral arteriovenous malformation venous stenosis is associated with hemodynamic changes at the draining vein-venous sinus junction [J]. *Med Hypotheses*, 2019, 123 : 86–88. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.01.003.
- [34] WANG S, GUO Z N, XING Y, et al. Dynamic Cerebral Autoregulation in Asymptomatic Patients With Unilateral Middle Cerebral Artery Stenosis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(52) : e2234. DOI: 10.1097/MD.0000000000002234.
- [35] XU Y, MENG R, RAJAH G B, et al. Long-term Outcomes of Cerebral Venous Sinus Stenosis Corrected by Stenting [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2019, 16(1) : 77–81. DOI: 10.2174/1567202616666190206185133.
- [36] KIMIYADA T, HAYASHI T, SHIRANE R, et al. Posterior cerebral artery stenosis and posterior circulation revascularization surgery in pediatric patients with moyamoya disease [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 21(6) : 632–638. DOI: 10.3171/2018.1.PEDS17367.
- [37] ZHANG D, WU X, TANG J, et al. Hemodynamics is associated with vessel wall remodeling in patients with middle cerebral artery stenosis [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(7) : 5234–5242. DOI: 10.1007/s00330-020-07607-w.
- [38] YE Z, AI X, ZHENG J, et al. The Effect of Cerebrovascular Stenosis on Peri-Hematoma Cerebral Perfusion and Clinical Outcomes in Patients with Supratentorial Spontaneous Intracerebral Hemorrhage [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24 : 8647–8654. DOI: 10.12659/MSM.906284.
- [39] KONOVALOV A N, FILATOV Y M, TISSEN T P, et al. Surgical treatment of cerebral vascular diseases [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2015, 115(7) : 4–21. DOI: 10.17116/jnevro2015115714-21.